

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) . Int. Cl.⁶
A61K 31/575

(45) 공고일자 2004년06월04일
(11) 등록번호 10-0424503
(24) 등록일자 2004년03월15일

(21) 출원번호 10-1996-0054598
(22) 출원일자 1996년11월15일
(65) 공개번호 10-1997-0025615
(43) 공개일자 1997년06월24일

(30) 우선권주장 95-323710 1995년11월16일 일본(JP)

(73) 특허권자 닛뽕 케미칼 리서치 가부시카가이샤
일본 효고쎁 아시아시 가스가쵸 3방 19고

(72) 발명자 이시카와 히로미쵸
일본 효오고쎁 고베시 히가시나다꾸 우오사끼기따마쵸 4쵸메 14-10 그란드 헤이츠 우오사끼 966

와따나베 도모쵸
일본 효오고쎁 고베시 니시꾸 이마테라 4-1 팔마이손이마테라 109

니시무로 사또시
일본 효오고쎁 고베시 히가시나다꾸 스미요시혼마쵸 3쵸메 10-26-10

히로따 미쓰루
일본 나가노쎁 가미이나군 미나미미노와무라 8304 신슈 다이가꾸 슈꾸샤 102

(74) 대리인 특허법인코리아나

심사관 : 김희진

(54) 암전이억제제

요약

본 발명은 유효 성분으로 우르솔릭산 (ursolic acid) 또는 그의 염으로 이루어지며, 환자에게 경구적으로 또는 주사를 통하여 투여되어 수술 후 통원 치료를 가능하게 하는 낮은 독성을 갖는 신규한 암 전이 억제제를 제공한다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 감소된 부작용을 나타내는 암 전이 억제제에 관한 것이다.

종양의 외과적 치료에서 직면한 가장 큰 어려움중의 하나는 수술 후의 재발이다. 많은 경우에 있어서, 암 전이는 그러한 재발의 일차적인 원인이다. 암 전이는 일련의 복잡한 반응으로, 1 차 병소로부터의 종양 세포의 분리, 주위 조직으로의 침투, 및 신체의 떨어진 부위에서의 증식으로 2 차의 암 전이된 병소를 형성하는 것으로 이루어진다.

종양 세포는 1차 병소로부터 분리된 이후에 조차도, 인접하여 존재하는 각종의 콜라겐, 피브로넥틴 및 라미닌과 같은 당단백질, 프로테오글리칸 등으로 이루어지는 세포의 매트릭스에 의하여 더 확산되는 것이 방해된다. 한편, 종양 세포는 그들 자신 또는 간질 세포에 의하여 분비되는 다양한 프로테아제 및 글리코시다제를 완전히 이용하여 세포의 매트릭스 구조를 절단 및 분해하고, 이동한다.

이러한 방식으로 1 차 병소로부터 분리되는 종양 세포는 맥관을 침입하여, 떨어진 기관으로 이동하고, 혈관 내피 세포의 기저막에 침투하고, 최종적으로 증식을 위하여 떨어진 조직에 정착한다.

결과적으로, 암 전이의 억제에는 종양 치료의 하나로서 매우 중요하다. 이러한 목적으로, 지금까지 혈소판 응집 억제제, 매트릭스 메탈로프로테나제억제제 및 부착 인자 억제제와 같은 각종의 암 전이 억제제가 개발되어 왔다. 그럼에도 불구하고, 암 전이를 억제하는 어떠한 효과적인 수단을 제공하는 것으로 입증되지 않았다.

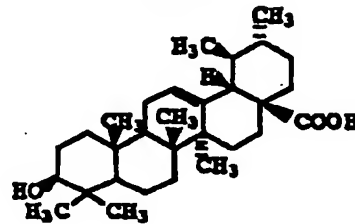
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 종래의 공지의 화학 치료 약품을 사용하는 경우에는 있지 않은, 유효 성분으로 어떠한 부작용도 없으며, 증가된 안전성 및 높은 효율의 암 전이 억제 활성을 나타내는 화합물을 함유하는 암 전이 억제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

발명의 구성 및 작용

개선된 안전성의 확보의 관점에서 본 발명자들은 식용 가능한 식물에 함유된 자연적으로 발생하는 화합물에 의하여 분명해지는 생리적 활성에 주의하여, 경구 투여후에도 암 전이에 대하여 억제 활성을 유발하는 화합물을 찾기위하여 방대한 연구 및 조사를 수행하였다. 그 결과로, 사과, 감 및 배와 같은 다양한 종류의 식물에 폭넓게 분포하며, 경구 및 정맥내 투여에 의하여 암 전이를 억제할 수 있는 하기 화학식 1 로 표시되는 우르 솔릭산 (ursolic acid) 을 발견하였고, 이러한 발견후에 축적된 연구를 더하여 본 발명의 완성에 이르렀다.

화학식 1



본 발명은 유효 성분으로 우르솔릭산 및 그의 염을 함유하는 암 전이 억제제에 관한 것이다.

우르솔릭산은 유리산, 또는 나트륨 또는 칼륨 염과 같은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다.

우르솔릭산 또는 그의 염은 성인 환자에게 10 mg - 3,000 mg, 바람직하게는 약 500 mg의 범위의 일일투여량으로, 경구적으로 또는 소망된다면 비경구적으로 예를들면 주사제와 같은 수단으로 투여될 수 있다.

우르솔릭산 또는 그의 염은 직접, 또는 적당한 투여 형태로 가공되어 환자에게 투여될 수 있다. 그러한 투여 형태의 구체적인 예는 일반적인 분말, 과립, 정제, 캡슐 및 액체 (시럽 포함) 와 같은 내복용 약학적 제제를 포함하며, 이러한 약학적 제제는 종래 사용되는 첨가제를 우르솔릭산에 혼입하는 종래의 절차에 따라 제조될 수 있다. 내복용 약학적 제제의 경우에, 그러한 사용가능한 첨가제는 부형제 (예, 전분 및 락토스), 결합제 (예, 셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈), 붕괴제 (예, 카르복시메틸셀룰로오스), 윤활제 (예, 스테아르산마그네슘), 도포제 (예, 히드록시에틸셀룰로오스), 풍미제, 착색제, 보존제 및 유화제와 같은 종래 공지된 요소 또는 성분이다.

우르솔릭산은 상기 설명한 화학식 1 로 표시되는 트리테르펜 종류에 속하며, 극히 감소된 독성을 가지며, 시험관 내에서 배양 세포의 증식에 어떠한 불리한 영향도 미치지 않으며, 의약품 또는 식품 용도의 유화제로 폭넓게 사용될 수 있는 사실로 확인되듯이 환자에게 안전하게 투여될 수 있다.

본 발명에 따른 우르솔릭산은 만족스러운 암 전이 억제 활성을 나타내며, 이는 하기에 설명한 실험예로부터 입증되며, 악성 흑색종, 자궁근종, 식도암, 위암, 폐암, 소장 및 대장암, 췌장암, 유방암 및 방광암과 같은 다양한 암뿐만 아니라, 용모종양, 뇌종양, 임파절종양 및 백혈병과 같은 악성 종양에 대한 암 전이 억제제로 산용될 수 있다.

본 발명은 환자에게 경구적으로, 또는 주사제로 투여될 수 있는 낮은 독성을 갖는 암 전이 억제제로, 부작용이 감소된 새로운 유형의 의약을 제공하여, 종양의 의학적 치료 및 약학산업에 크게 기여하는 것이다.

본 발명을 더욱 자세하게 설명하기 위하여, 실시예를 하기에 기재한다.

실험예 1

배양 세포의 증식에 대한 우르솔릭산의 효과

(a) 실험 방법

현탁액에서의 인간 정상 섬유아 세포 및 B16 F10 악성 흑색종 (5×10^4 개의 세포)를 2 일 동안 배양한 후에, 0.1 μ M 및 1 μ M의 우르솔릭산의 존재 및 부재하 에서 각각 24 시간 동안 배양하였다. 세포를 모은 뒤, 그 수를 세어 세포 증식에 대한 우르솔릭산의 효과를 측정하였다.

(b) 실험 결과

표 1 에 나타낸 실험 결과는, 1 μ M 및 0.1 μ M 의 농도에서 우르솔릭산이 흑색종 세포의 증식에 어떠한 영향도 미치지 않는다는 것을 나타낸다.

[표 1]

배양 세포에 대한 우르솔릭산의 효과

| 우르솔릭산의 농도 (M) | 증식율 (%) | |
|---------------|-----------|-----------|
| | 인간 섬유아 세포 | 악성 흑색종 세포 |
| 0.1 μ M | 101.3 | 98.4 |
| 1 μ M | 99.5 | 117.7 |

주 : 증식율 (%) 은 우르솔릭산을 처리하지 않은 증식 세포의 수에 대한 우르솔릭산을 처리한 증식 세포 수의 비율로 나타낸다.

실시예 1

암 전이 억제에 위한 약학적 제제는 하기 제형에 따라 제조한다.

내복용 제형

우르솔릭산 300 mg

나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 50 mg

정제수 총 10 ml 이 되게 하는 양

주사용 용액

우르솔릭산 250 mg

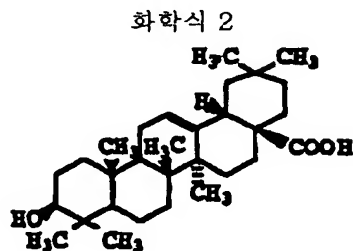
참깨씨 오일 총 5 ml 이 되게 하는 양

실시예 2

생쥐에서의 악성 흑색종의 암 전이 억제에 대한 실험

(a) 실험 방법

B16 F10 악성 흑색종 세포의 현탁액을 정맥내로 10 마리로 이루어지는 생쥐군에 주입하였다. 흑색종 세포의 주입 후에, 7 내지 13 일 동안 우르솔릭산을 함유하는 경구 제제를 1일 1회 경구적으로 생쥐에게 투여하고, 주사제 용액을 1일 1회 복강내로 동물에게 투여하고, 14일 째에 폐를 꺼내어, 각 군에서 폐에 정착 전이된 병소의 수를 조사한다. 우르솔릭산과 상이한 위치인 29 위치의 메틸기를 갖는 하기 화학식 2로 표시되며, 동일한 5 환 트리테르펜에 속하는 올레아놀릭산으로 동일한 실험을 수행하였다.



(b) 실험 결과

상기 실험 결과는 표 2 에 나타내었는데, 그에 의하면, 복강내 및 경구 투여 후에, 우르솔릭산을 처리하지 않은 대조군에 비하여 폐에서의 흑색종 세포의 전이를 현저하게 감소시킨다.

한편, 올레아놀릭산은 300 mg/kg 의 투여량에서조차, 암 전이의 유의한 억제 효과를 나타내지 않는다.

[표 2]
우르솔릭산에 의한 암 전이 억제 결과

| 약품 물질 | 투여량 (mg/kg) | 투여 경로 | 암 전이 억제율 (%) |
|-------|-------------|-------|--------------|
| 대조군 | - | - | 0 |
| 우르솔릭산 | 100 | 복강내 | 66.2 ** |
| 우르솔릭산 | 100 | 경구적으로 | 58.7 * |
| 올레아놀산 | 300 | 경구적으로 | 14.5 |

주 : 유의성 검정

* - 대조군에 대하여 $P < 0.10$

** - 대조군에 대하여 $p < 0.05$.

발명의 효과

본 발명은 종래의 공지의 화학 치료법의 경우에는 있지 않은 유효 성분으로 어떠한 부작용도 없으며, 증가된 안전성 및 높은 효율의 암 전이 억제 활성을 갖는 화합물을 함유하는 암 전이 억제제를 제공한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

유효 성분으로 우르솔릭산 또는 그의 염을 포함하는 암 전이 억제제.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 경구 투여 또는 주사용을 목적으로 하는 암 전이 억제제.

청구항 3.

제 2 항에 있어서, 성인 환자에 있어서의 1일 투여량이 10 mg - 3,000 mg의 범위인 암 전이 억제제.